慢性疾病风险评分与肿瘤发病风险关联的前瞻性队列研究

高鹰，靳育静，魏玮，等. 慢性疾病风险评分与肿瘤发病风险关联的前瞻性队列研究［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0786.

高鹰 1，靳育静 1，魏玮 1，徐晓倩 1，李书 2，杨洪喜 3，张卿 1*

基金项目：国家自然科学基金资助项目（71804124，72104179）；天津市卫生健康科技项目（KJ20178）

Fund programs: Youth Program of National Natural Science Foundation of China (71804124, 72104179)

Tianjin Health Science and Technology Project (KJ20178)

1.天津医科大学总医院健康管理中心，天津 300052

2.天津中医药大学管理学院，天津 301617

3.天津医科大学基础医学院生物信息系，天津 300070

通信作者：张卿，主任医师；Email: zhangqing@tmu.edu.cn

【摘要】 背景 肿瘤与其他慢性疾病一样都呈多维状态，多种慢性疾病与肿瘤有共同危险因素。**目的** 探讨慢性疾病风险综合评分与肿瘤发病风险关联。**方法** 以“天津市慢病风险与健康管理队列”中 2015 年 1 月至 2019 年 12 月期间接受健康体检的 18009 名受检者为研究对象。以慢性疾病相关指标（包括 BMI、腰围、血压、血糖、总胆固醇、甘油三酯、尿酸、总胆红素、心率及评估肾小球滤过率）分类变量为自变量，以肿瘤是否发病为因变量，采用多因素调整的 Cox 比例风险回归模型评估各慢性疾病指标与肿瘤发病风险，并计算慢性疾病风险综合评分。根据慢性疾病风险评分三分位数分为慢性疾病风险低分组（<6 分）、中分组（6-9 分）和高分组（≥ 9 分）。采用 Cox 比例风险回归模型，计算不同慢性疾病风险评分组肿瘤发病风险值（*HR*）。**结果** 研究共随访 71835 人年（中位随访 4.00 年），确诊肿瘤患者 91 例。与慢性疾病风险评分低分组相比，中分组和高分组肿瘤发病风险 *HR*（95%*CI*）值分别为 2.16（1.20-3.90）和 3.08（1.72-5.50）（$P_{趋势性}$<0.001）。慢性疾病风险评分每增加一个分值，肿瘤发病风险增加 17%（95%*CI*: 9%-25%，*P*<0.001）。且女性慢性疾病风险评分高分组（≥9 分）肿瘤发病风险增加，*HR*（95%*CI*）值为 3.00（1.32-6.82，*P*=0.009）。**结论** 慢性疾病风险评分越高，肿瘤发病风险越高。

【关键词】慢性病；风险评分；危险因素；肿瘤风险；队列研究

Association between chronic disease risk score and cancer risk: a prospective cohort study

*GAO Ying1, JIN Yujing1, WEI Wei1, XU Xiaoqian1, LI Shu2, YANG Hongxi3, ZHANG Qing1**

1.Health Management Center, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China;

2.School of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China.

3.Department of Bioinformatics, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: ZHANG Qing, Chief physician; E-mail: zhangqing@tmu.edu.cn

【**Abstract**】 **Background:** Cancer and chronic diseases are multidimensional, and many chronic diseases shared common risk factors with cancers. **Objective:** To investigate the association between chronic disease risk score and cancer risk. **Method:** A total of 18009 individuals who received physical examination from January 2015 to December 2019 in the Tianjin Chronic Disease Risk and Health Management Cohort Study were selected as the subjects. With categorical variables of chronic disease related indicators (including BMI, waist circumference, blood pressure, blood glucose, total cholesterol, triglycerides, uric acid, total bilirubin, heart rate, and estimated glomerular filtration rate) as the independent variables and occurrence of cancer as the dependent variable, multivariate adjusted Cox proportional hazards regression model was used to evaluate the relationships between each chronic disease related indicators and cancer risk, and then calculated the comprehensive score of chronic disease risk. According to the tertiles of chronic disease risk score, the subjects were divided into low score group (<6 points), medium score group (6-9 points), and high score group (≥9 points). Cancer risks (HR value) in different chronic disease risk score groups were calculated by Cox proportional hazards regression model. **Results:** A total of 71835 person-years (median 4.00 years) were followed up, and 91 cases were diagnosed with cancer. Compared with low score group, the HR values of cancer risk were 2.16 (95%CI: 1.20-3.90) and 3.08 (95%CI: 1.72-5.50) (P_{trend}<0.001) in medium score group and high score group, respectively. For per point increase in the chronic disease risk score, the risk of cancer increased by 17% (95%CI: 1.09-1.25, *P*<0.001). In addition, women in high score group (≥9 points) had an increased risk of cancer, with HR value (95%CI) of 3.00 (1.32-6.82, P=0.009). **Conclusion:** The higher chronic disease risk score, the higher cancer risk.

【**Key words**】Chronic disease; Risk score; Risk factor; Cancer risk; Cohort study

慢性非传染性疾病，包括肿瘤、心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、糖尿病及慢性肾脏病，占据全球 71% 的死亡率[1]，肿瘤位列死亡首因[2]。据估计，到 2020 年，全球肿瘤疾病负担上升至 1930 万新发病例，1000 万死亡病例和 5060 万的 5 年患病病例[2]。预计到 2040 年将新增 2840 万新发肿瘤病例，较 2020 年增加 47%[2]。

根据全球疾病负担研究显示，在中高社会人口指数国家或地区中，排名前 6 位可归因伤残调整寿命年（DALY）最主要的危险因素包括烟草、高收缩压（systolic blood pressure，SBP）、高体质指数（body mass index，BMI）、高空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、高低密度脂蛋白胆固醇及肾功能不全[3]。肿瘤与其他慢性疾病一样都呈多维状态，多种慢性疾病与肿瘤有共同危险因素[4, 5]，尤其是代谢异常指标，可直接或间接促进肿瘤的发生发展[6]。有研究表明，2 型糖尿病或高血糖会增加肿瘤的发病风险[7, 8]。也有研究表明，肿瘤风险与血压、心率、血脂、慢性肾脏病及尿酸等心血管疾病指标有关[4]。

单个慢性疾病指标与肿瘤发病风险之间的关联较弱，而慢性疾病往往呈现诸多异常指标的聚集性。因此，本研究通过多个慢性疾病指标构建慢性疾病风险综合评分，长期随访后，探讨慢性疾病风险评分与肿瘤发病风险之间的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象　本研究以“天津市慢病风险与健康管理队列”为基础。研究对象选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月期间在天津医科大学总医院健康管理中心接受每年或两年一次综合健康体检的受检者，常规收集其去识别健康体检数据。大部分受检者为当地企事业单位组织的团检，一部分为自费受检者。基线队列人群纳入标准：□年龄>18 岁；□基线未诊断肿瘤；□基线所有慢性疾病指标数据完整者。排除标准：①研究期间只参与 1 次健康体检；②随访 1 年内确诊肿瘤者；□肿瘤复发或转移者。研究终点为原发肿瘤的发生。随访结束于肿瘤事件发生日期或队列随访结束日期（2019 年 12 月 31 日），以最先发生的日期为准。截止随访结束，共发生肿瘤病例 114 例，排除 1 年内诊断 23 例，最终纳入研究对象 18009 人。本研究已通过天津医科大学总医院伦理委员会审批（批号：IRB2021-WZ-095），研究对象均已签署知情同意书。

1.2 数据收集　（1）问卷调查：所有受检者均完成检前健康风险评估问卷，收集其人口学信息（年龄、性别、婚姻状况、教育水平、经济收入）、生活方式（吸烟、饮酒、体育锻炼）、既往疾病史及近一年诊断疾病等信息。（2）体格检查：包括身高、体重、腰围、血压测量及心电图，由专业人员完成。受检者脱鞋着薄衣站 Inbody 身高体重仪（Inbody Co. Ltd，韩国）标准位置测量身高、体重，并计算体质指数（body mass index，BMI）。采用非弹性卷尺连续测量受检者腰围 2 次，取平均值。受检者静坐 5min 后，采用 TM-2655P 型全自动血压计测量左臂收缩压和舒张压（diastolic blood pressure，DBP），测量 2 次，取平均值。采用 12 导联心电图自动分析系统（MAC800）测量受检者心率。（3）实验室检测：所有受检者均采集清晨空腹静脉血以检测 FPG、总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、血尿酸（serum uric acid，SUA）、总胆红素（total bilirubin，TBil）、血肌酐（serum creatinine，Sr），所有标本均于采血后 1h 内送至检验中心检验（日立 7170 全自动生化分析仪，日本）。采用改良的 MDRD 公式计算评估的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）$=186\times(Sr)^{-1.154}\times(Age)^{-0.203}\times0.742$（女性）[9]，各变量分组及赋值见表 1。

表 1　慢性疾病指标变量类型及赋值

Table 1 Types and assignment of chronic disease indicator variables

慢性疾病指标	变量类型	分类变量赋值	分类依据
BMI 分组	多分类	1= BMI 18.5-24.0 kg/m² 2= BMI < 18.5 kg/m² 3= BMI ≥ 24.0 kg/m²	中国成人超重和肥胖症预防与控制指南[10]
腰围分组	二分类	1（正常）= 女性腰围 < 85 cm 或男性 < 90cm 2（升高）= 女性腰围 ≥ 85 cm 或男性 ≥ 90 cm	中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[11]
血压分组	多分类	1（正常）= SBP <120 mmHg 和 DBP < 80 mmHg 且无高血压病史 2（高血压前期）= SBP 120-139 mmHg 和（或）DBP 80-89 mmHg 且无高血压病史 3（高血压）= SBP ≥ 140 mmHg 和（或）DBP ≥ 90 mmHg 或有高血压病史	中国高血压防治指南（2018 年修订版）[12]
血糖分组	二分类	0（正常）= FPG < 6.1 mmol/L 且无糖尿病病史 1（升高）= FPG ≥ 6.1 mmol/L 或有糖尿病病史	中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）[13]
TC 分组	二分类	0= TC < 5.2 mmol/L 1= TC ≥ 5.2 mmol/L	中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[11]
TG 分组	二分类	0= TG < 1.7 mmol/L 1= TG ≥ 1.7 mmol/L	中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[11]

SUA 分组	多分类	Q_1= SUA <247 umol/L Q_2= SUA 247-302 umol/L Q_3= SUA 302-368 umol/L Q_4= SUA ≥ 368 umol/L	四分位数分组
TBil 分组	多分类	Q_1= TBil <8.2 umol/L Q_2= TBil 8.2-10.7 umol/L Q_3= TBil 10.8-14.2 umol/L Q_4= TBil ≥ 14.3 umol/L	四分位数分组
心率分组	多分类	1= 心率 70-79 次/分钟 2= 心率 < 70 次/分钟 3= 心率 ≥ 80 次/分钟	三分位数分组
eGFR 分组	多分类	1= eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2 2= eGFR 60-89 mL/min/1.73m^2 3=eGFR <60 mL/min/1.73m^2	美国肾脏基金会[14] 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[15]

注：BMI=体质指数，SBP=收缩压，DBP=舒张压，FPG=空腹血糖，TC=总胆固醇，TG=甘油三酯，SUA=血尿酸，TBil=总胆红素，eGFR=评估肾小球滤过率

1.3 慢性疾病风险评分计算　采用 Sullivan 等人报道的疾病风险评分方法[4, 16]，计算综合慢性疾病风险评分。步骤如下：（1）分别以各慢性疾病相关指标分类变量为自变量，以肿瘤是否发病为因变量，采用多因素调整（包括年龄以连续变量、性别、吸烟状况、饮酒状况及所有慢性疾病指标）的 Cox 比例风险回归模型评估各慢性疾病指标与肿瘤发病风险；（2）通过将各自的回归系数除以常数计算每种慢性疾病指标中每个类别或水平的风险值，该常数表示最终风险评分系统中 1 个积分点的回归单元值，在 Framingham 研究众多评分系统中已证实基于年龄基础上计算该常数的重要性[16]。因此本研究中常数采用年龄每增长一岁的回归常数值，即 Cox 比例风险回归模型中年龄（连续变量）的系数（0.0402）×中位随访时间（4.0 年）=0.1608 表示；（3）将风险值四舍五入取整；（4）将每种慢性疾病指标的个体风险值相加，计算综合慢性疾病风险评分，见表 2。

表 2 慢性疾病风险评分的计算

Table 2 The calculation of chronic disease risk score

慢性疾病指标	慢性疾病风险评分			
	Cox 模型中回归系数（β_i）	随年龄增长每增长一年的常数系数（β_0）	风险值（β_i/β_0）	风险值取整
BMI 分组（Kg/m^2）				
< 18.5	-0.9067	0.1608	-5.6376	-6
18.5-24.0	0	0.1608	0	0
≥ 24.0	0.2369	0.1608	1.4727	1
腰围分组（cm）				
正常	0	0.1608	0	0
升高	-0.2025	0.1608	-1.2587	-1
血压状况				

正常	0	0.1608	0	0
高血压前期	0.1013	0.1608	0.6296	1
高血压	-0.0734	0.1608	-0.4561	0
血糖状况				
正常	0	0.1608	0	0
升高	-0.5678	0.1608	-3.5302	-4
TC 分组（mmol/L）				
< 5.2	0	0.1608	0	0
≥ 5.2	0.2297	0.1608	1.4284	1
TG 分组（mmol/L）				
< 1.7	0	0.1608	0	0
≥ 1.7	0.4130	0.1608	2.5675	3
SUA 分组（umol/L）				
< 247	0.9022	0.1608	5.6092	6
247-302	0.6858	0.1608	4.2638	4
302-368	0	0.1608	0	0
≥ 368	0.2935	0.1608	1.8248	2
TBil 分组（umol/L）				
< 8.2	0.0723	0.1608	0.4496	0
8.2-10.7	0.3712	0.1608	2.3076	2
10.8-14.2	0	0.1608	0	0
≥ 14.3	0.5557	0.1608	3.4548	3
心率分组（次/min）				
< 70	0.3680	0.1608	2.2878	2
70-79	0	0.1608	0	0
≥ 80	0.4665	0.1608	2.9006	3
eGFR 分组（mL/min/1.73m^2）				
≥ 90	0	0.1608	0	0
60-89	-0.0874	0.1608	-0.5433	-1
< 60	0.2054	0.1608	1.2771	1

注：BMI=体质指数，TC=总胆固醇，TG=甘油三酯，SUA=血尿酸，TBil=总胆红素，eGFR=评估肾小球滤过率

1.4 慢性疾病风险评分分组　根据上述步骤计算的综合慢性疾病风险评分，依其三分位数分为慢性疾病风险低分组（< 6 分）、慢性疾病风险中分组（6-9 分）和慢性疾病风险高分组（≥ 9 分）。

1.5 肿瘤确定　受检者完成检前健康风险评估问卷，收集其近一年诊断的疾病信息。如果受检者在随访期报告了任何肿瘤的确诊，则需提供诊断时的病理报告和知情同意。

1.6 统计学分析　使用 Stata 13.0 软件进行数据处理与统计分析。年龄不符合正态分布，以 M（P_{25}，P_{75}）表示，采用 Mann-Whitney U 秩和检验比较年龄在性别间分布差异。吸烟状况、饮酒状况和所有慢性疾病指标分组变量以频数和百分比表示，采用 x^2 检验比较上述指标在性别间分布差异。分别以慢性疾病风险评分分组变量及连续变量为自变量，以肿瘤发病为结局变量的 Cox 比例风险回归模型，计算慢性疾病风险评分与

肿瘤发病风险关系，以 *HR* 及其 95%*CI* 表示，并进行比例风险假定检验。趋势性检验采用不同慢性疾病风险评分组中的得分中位值进行评估。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

截止随访结束，中位随访 4.0 年（范围：3.02-5.05 年），共随访 71835 人年，确诊肿瘤患者 91 例（男性 33 例，女性 58 例，x^2=6.81，P=0.009），其中甲状腺癌 38 例（41.8%）、乳腺癌 17 例（18.7%）、肺癌 9 例（9.9%）、结直肠癌 5 例（5.5%）、肾癌 3 例（3.3%）、前列腺癌 3 例（3.3%）、妇科肿瘤 5 例（5.5%）、肝癌 2 例（2.2%）、胃癌 2 例（2.2%）及其他类型肿瘤 7 例（7.7%）。肿瘤患者平均诊断年龄（50.3±13.4）岁，从基线到肿瘤诊断平均时间（2.35±0.91）年。

2.1 基线特征　18009 例研究对象基线中位年龄 38.5（范围：18.4-89.1）岁，其中男性 8987 例（49.9%），年龄范围 18.4-89.1 岁，女性 9022 例（50.1%），年龄范围：19.4-88.3 岁。男性年龄较大、当前吸烟率和饮酒率较高，在 BMI≥24.0 Kg/m^2、腰围升高、高血压前期及高血压、血糖升高、TC 升高、TG 升高组中比例较高，TBil、心率、eGFR 在性别间分布差异也均有统计学意义（P 均 ≤0.001），见表 3。

表 3 研究对象基线特征

Table 3 Baseline characteristics of subjects

	全部（n＝18009）	男性（n＝8987）	女性（n＝9022）	U/x^2 值	P 值
年龄（岁）	38.5（31.0,50.9）	41.9（32.3,52.6）	35.9（30.0,47.2）	423.73	<0.001
吸烟状况（%）					
不吸烟	13905（77.2）	4964（55.2）	8941（99.1）	4927.80	<0.001
当前吸烟	3370（18.7）	3328（37.0）	42（0.5）		
已戒烟	734（4.1）	695（7.7）	39（0.4）		
饮酒状况（%）					
不饮酒	14611（81.1）	6010（66.9）	8601（95.3）	2382.05	<0.001
当前饮酒	3398（18.9）	2977（33.1）	421（4.7）		
BMI 分组（Kg/m^2）					
＜18.5	566（3.1）	94（1.1）	472（5.2）	2137.95	<0.001
18.5-24.0	7876（43.7）	2591（28.8）	5285（58.6）		
≥24.0	9567（53.2）	6302（70.1）	3265（36.2）		
腰围分组（cm）					
正常	11571（64.3）	4502（50.1）	7069（78.4）	1565.23	<0.001
升高	6438（35.8）	4485（49.9）	1953（21.6）		
血压分组					
正常	7446（41.4）	2428（27.0）	5018（55.6）	1674.57	<0.001
高血压前期	6410（35.6）	3667（40.8）	2743（30.4）		
高血压	4153（13.0）	2892（32.2）	1261（14.0）		
血糖分组					
正常	16355（90.8）	7781（86.6）	8574（95.0）	385.76	<0.001
升高	1654（9.2）	1206（13.4）	448（5.0）		

TC 分组（mmol/L）					
＜5.2	13101（72.8）	6404（71.3）	6697（74.2）	20.05	<0.001
≥5.2	4908（27.3）	2583（28.7）	2325（25.8）		
TG 分组（mmol/L）					
＜1.7	14119（78.4）	6140（68.3）	7979（88.4）	1076.08	<0.001
≥1.7	3890（21.6）	2847（31.7）	1043（11.6）		
SUA 分组（umol/L）					
＜247	4478（24.9）	320（3.6）	4158（46.1）	7795.07	<0.001
247-302	4478（24.9）	1366（15.2）	3112（34.5）		
302-368	4508（25.0）	3146（35.0）	1362（15.1）		
≥368	4545（25.2）	4155（46.2）	390（4.3）		
TBil 分组（umol/L）					
＜8.2	4361（24.2）	1203（13.4）	3158（35.0）	1654.32	<0.001
8.2-10.7	4610（25.6）	2100（23.4）	2510（27.8）		
10.8-14.2	4500（25.0）	2548（28.4）	1952（21.6）		
≥14.3	4538（25.2）	3136（24.8）	1402（15.5）		
心率分组（次/min）					
＜70	5384（29.9）	3539（38.4）	1845（20.5）	846.91	<0.001
70-79	7007（38.9）	3269（36.4）	3738（41.4）		
≥80	5618（31.2）	2179（24.2）	3439（38.1）		
eGFR 分组（mL/min/1.73m^2）					
≥90	14341（79.6）	6736（75.0）	7605（84.3）	245.25	0.001
60-89	3594（20.0）	2213（24.6）	1381（15.3）		
＜60	74（0.4）	38（0.4）	36（0.4）		

注：BMI=体质指数，TC=总胆固醇，TG=甘油三酯，SUA=血尿酸，TBil=总胆红素，eGFR=评估肾小球滤过率

2.2 慢性疾病指标与肿瘤发病风险关联　经多因素调整的 Cox 回归分析结果显示，SUA 水平与肿瘤发病风险呈现 U 型曲线关系，与 SUA 水平 302-368 umol/L 相比，＜247 umol/L、247-302 umonl/L 和≥368 umonl/L 的 SUA 水平肿瘤发病风险分别为 2.46（95%*CI*：1.19-5.07，*P*=0.014）、1.98（95%*CI*：1.01-3.88，*P*=0.045）和 1.34（95%*CI*：0.64-2.79，*P*=0.433）；其他慢性疾病指标与肿瘤发病风险未有统计学差异，见表 4。

表 4 慢性疾病指标与肿瘤发病风险的 Cox 回归分析

Table 4 Cox regression analysis of chronic disease indicators and cancer risk

慢性疾病指标	健康者（*n*，%）	肿瘤患者（*n*，%）	未调整模型		全调整模型[a]		风险值
			HR（95%*CI*）	P_1	*HR*（95%*CI*）	P_2	
I 分组（Kg/m^2）							
18.5	565（3.2）	1（1.1）	0.35（0.05-2.58）	0.305	0.40（0.05-2.96）	0.373	-6
8.5-24.0	7838（43.7）	38（41.8）	1.00		1.00		0
24.0	9515（53.1）	52（57.1）	1.12（0.74-	0.601	1.26（0.74-	0.382	1

			1.70）		2.15）		
围分组（cm）							
正常	11516（64.3）	55（60.4）	1.00		1.00		0
升高	6402（35.7）	36（36.6）	1.10（0.72-1.67）	0.668	0.81（0.47-1.39）	0.459	-1
压状况							
正常	7416（41.4）	30（33.0）	1.00		1.00		0
高血压前期	6375（35.6）	35（38.4）	1.29（0.79-2.10）	0.311	1.1（0.65-1.87）	0.706	1
高血压	4127（23.0）	26（28.6）	1.52（0.90-2.58）	0.117	0.92（0.48-1.78）	0.826	0
糖状况							
正常	16272（90.8）	83（91.2）	1.00		1.00		0
升高	1646（9.2）	8（8.8）	0.93（0.45-1.92）	0.848	0.56（0.26-1.21）	0.146	-4
分组（mmol/L）							
5.2	13046（72.8）	55（60.4）	1.00		1.00		0
5.2	4872（27.2）	36（39.6）	1.78（1.17-2.70）	0.007	1.25（0.79-1.98）	0.323	1
分组（mmol/L）							
1.7	14054（78.4）	65（71.4）	1.00		1.00		0
1.7	3864（21.6）	26（28.6）	1.47（0.94-2.32）	0.094	1.51（0.89-2.54）	0.121	3
A 分组（umol/L）							
247	4447（24.8）	31（34.1）	2.16（1.15-4.05）	0.017	2.46（1.19-5.07）	0.014	6
47-302	4449（24.8）	29（31.9）	2.02（1.07-3.83）	0.030	1.98（1.01-3.88）	0.045	4
02-368	4494（25.1）	14（15.4）	1.00		1.00		0
368	4528（25.3）	17（18.7）	1.28（0.63-2.60）	0.495	1.34（0.64-2.79）	0.433	2
l 分组（umol/L）							
8.2	4340（24.2）	21（23.1）	1.25（0.66-2.38）	0.488	1.07（0.55-2.07）	0.829	0
.2-10.7	4582（25.6）	28（30.8）	1.56（0.85-2.85）	0.148	1.44（0.78-2.66）	0.231	2
0.8-14.2	4483（25.0）	17（18.7）	1.00		1.00		0
14.3	4513（25.2）	25（27.5）	1.54（0.83-2.85）	0.172	1.74（0.93-3.24）	0.079	3
率分组（次/min）							
70	5355（29.9）	29（31.9）	1.41（0.84-2.39）	0.195	1.44（0.84-2.45）	0.174	2
0-79	6980（39.0）	27（29.7）	1.00		1.00		0
80	5583（31.2）	35（38.5）	1.56（0.95-	0.081	1.59（0.96-	0.071	3

			2.59）		2.64）		
FR 分组（mL/min/1.73m^2）							
90	14274（79.7）	67（73.6）	1.00		1.00		0
0-89	3571（19.9）	23（25.3）	1.34（0.84-2.15）	0.224	0.91（0.54-1.54）	0.742	-1
60	73（0.4）	1（1.1）	2.76（0.38-19.93）	0.314	1.22（0.16-9.37）	0.843	1

注：BMI=体质指数，TC=总胆固醇，TG=甘油三酯，SUA=血尿酸，TBil=总胆红素，eGFR=评估肾小球滤过率，[a] 调整了年龄（连续变量）、性别、吸烟状况、饮酒状况、BMI 分组、腰围分组、血压状况、血糖状况、TC 分组、TG 分组、SUA 分组、TBil 分组、心率分组及 eGFR 分组

2.3 慢性疾病风险评分与肿瘤发病风险关联　与慢性疾病风险评分低分组（< 6 分）相比，慢性疾病风险评分中分组（6-9 分）和高分组（≥9 分）肿瘤发病风险 *HR*（95%*CI*）值分别为 2.16（1.20-3.90，*P*=0.011）和 3.08（1.72-5.50，*P*<0.001），（$P_{趋势性}$< 0.001），满足比例风险假定检验（x^2=1.98，*P*=0.371）。慢性疾病风险评分每增加一个分值，肿瘤发病风险增加 17%（95%*CI*：9%-25%，*P*<0.001），满足比例风险假定检验（x^2=0.31，*P*=0.579）。女性慢性疾病风险评分高分组（≥9 分）肿瘤发病风险增加，*HR*（95%*CI*）值为 3.00（1.32-6.82，*P*=0.009），满足比例风险假定检验（x^2=1.24，*P*=0.538），见表 5。

表 5 慢性疾病风险评分与肿瘤发病风险的 Cox 回归分析

Table 5 Cox regression analysis of chronic disease risk score and cancer risk

慢性疾病风险评分	*HR*	95%*CI*	*P* 值
总体			
分组变量			
低分组（< 6 分）	1.00		
中分组（6-9 分）	2.16	1.20 - 3.90	0.011
高分组（≥ 9 分）	3.08	1.72 - 5.50	< 0.001
连续变量	1.17	1.09 - 1.25	< 0.001
男性			
分组变量			
低分组（< 6 分）	1.00		
中分组（6-9 分）	2.27	0.99 - 5.18	0.052
高分组（≥ 9 分）	2.35	0.93 - 5.91	0.071
连续变量	1.08	0.97 - 1.21	0.144
女性			
分组变量			
低分组（< 6 分）	1.00		
中分组（6-9 分）	1.92	0.81 - 4.53	0.139
高分组（≥ 9 分）	3.00	1.32 - 6.82	0.009
连续变量	1.21	1.10 - 1.33	< 0.001

3 讨论

本研究结果显示，由BMI、腰围、血压、血糖、总胆固醇、甘油三酯、尿酸、总胆红素、心率及评估的肾小球滤过率，10个慢性疾病指标联合计算的慢性疾病风险评分越高，中位随访4.0年后肿瘤发病风险越高，且呈剂量反应关系。

本研究结果与以往研究报道多个代谢指标联合效应与肿瘤风险关联结果相一致[4, 17]。Tu等人采用台湾美兆健康体检人群的血压、总胆固醇、血糖、尿酸、心率、尿蛋白及肾小球滤过率计算的慢性疾病风险评分，平均随访8.7年后风险评分最高组是最低组肿瘤发病风险的2.21倍（95%*CI*：1.77-2.75），与我们研究结果相似[4]。Stocks等人采用BMI、血压、血糖、总胆固醇及甘油三脂5个指标计算代谢风险评分，并评估与肿瘤发病风险关系，结果显示，代谢风险评分与肿瘤发病风险呈线性正相关，代谢风险评分每增加一个标准差，队列中男性和女性肿瘤发病风险分别增加5%（95%*CI*：3-8%）和8%（95%*CI*：5-11%）[17]。本研究性别分层分析结果显示，女性慢性疾病风险评分高分组肿瘤发病风险是低分组的3.00倍（95%*CI*：1.32-6.82），而男性并未呈现有统计学差异的肿瘤风险增加，可能与本研究中肿瘤发病类型多为女性相关的甲状腺癌和乳腺癌有关。

本研究纳入的10个慢性疾病指标中，SUA在慢性疾病风险评分计算中的权重最大，次之为甘油三脂、总胆红素和心率，表明这些指标可能与肿瘤发病风险更为相关。有研究发现高SUA水平会增加肿瘤风险[18]。也有研究指出SUA是连接指定代谢当量定义中四个核心成分的单一公共因素，包括胰岛素抵抗的HOMAR-IR测量、平均动脉压、甘油三脂与高密度脂蛋白胆固醇比值和腰围[19]。虽然SUA可以作为一种系统性抗氧化剂，但其促炎特性已被假定在肿瘤发病机制中发挥重要作用。另有观点认为高SUA水平可能是生活方式改变导致肿瘤风险增加的一个替代标志。与生活方式改变相关的两个危险因素，即慢性炎症和代谢综合征，在肿瘤发生发展中起到重要作用[20]。代谢综合征和肿瘤有共同的潜在致病机制，如氧化应激、慢性炎症及胰岛素抵抗导致的代偿性高胰岛素血症[8, 21]。肥胖是众多慢性疾病的危险因素，尤其是高血压、血脂异常、代谢综合征、2型糖尿病、心血管疾病及肿瘤[22]。肥胖已被证实会增加至少13种肿瘤发病风险[22]。血清黄嘌呤氧化还原酶（xanthine oxidoreductase，XOR）水平与肥胖相关的代谢性紊乱有关。XOR通过其活性产物引发的炎症反应和氧化应激，在代谢综合征和肿瘤发病机制中发挥作用。XOR衍生的活性氧、氮和SUA与高血压、血脂异常和胰岛素抵抗的发生共同作用，参与细胞转化和增殖及疾病的进展和转移过程[21]。肥胖、2型糖尿病、胰岛素抵抗、高血压、代谢综合征及痛风是一组与高尿酸血症、慢性炎症和激活的先天性免疫相关的综合征[23]，其发生发展可能与尿酸介导的中介效应有关，这些因素导致肿瘤风险的增加已在大型流行病学分析中被证实[8, 20-22, 24-26]。很少有研究报道血清胆红素水平与肿瘤风险关系，且报道结果也不一致。Vitek等认为血清低胆红素水平与肿瘤发病存在关联，而胆红素水平轻微升高后肿瘤发病风险降低[27]。Song等人发现在我国肺癌患者中，血清胆红素水平均高于正常对照人群水平[28]。这些结果的不一致可能与血清胆红素与肿瘤风险之间存在非线性剂量反应关系有关，而本研究结果也显示血清总胆红素水平与肿瘤风险存在非线性剂量反应关系。胆红素已被公认是有效抗氧化剂，其致病机制是否同尿酸一样有促炎特性，尚未有研究报道。

有研究发现静息心率>80次/min是心率<60次/min肿瘤死亡风险的1.66倍（95%*CI*：1.23-2.26）[29]，但未有研究报道心率与肿瘤发病风险关联。有观点认为心率升高表明交感神经激活，从而导致自主神经的不

平衡[30]，这种不平衡增加刺激肾上腺素活动，产生刺激增殖的神经营养因子，影响炎症、血管生成、组织侵袭及细胞免疫反应和上皮-间质转化[31]，从而增加肿瘤发病风险。Xu 等人研究发现 eGFR 与肿瘤发病呈 U 型关系，与 eGFR 为 90~104 mL/min/1.73m^2 相比，eGFR≥105 mL/min/1.73m^2 及 eGFR<90 mL/min/1.73m^2，肿瘤风险均升高[32]。肾功能障碍会导致慢性炎症和氧化应激状态[33]，而炎症微环境又在肿瘤发生中起作用。心率及 eGFR 又受肥胖影响，两者有可能作为风险因子，参与肥胖介导的中介效应而增加特定类型的肿瘤风险[29, 34]。

本研究的优势在于前瞻性队列研究设计，且样本量较大。本研究仍存在局限性，首先研究对象均来自单中心的受检者，经济和文化水平相对较好，可能存在选择偏倚；其次本研究中位随访时间 4.0 年，相对较短；最后肿瘤患者的确定是通过受检者完成检前健康风险评估问卷，收集其近一年诊断的疾病信息，可能会低估肿瘤的发病，未来需更长随访期进一步证实研究结果。

综上所述，肿瘤发病风险随慢性疾病风险综合评分增加而增加。肥胖和代谢性指标等危险因素的大幅流行，可能导致肿瘤发病率将持续增长。因此，需将慢性疾病危险因素预防关口前移，对我国肿瘤综合防控具有重要意义。

作者贡献：高鹰负责文章的构思与设计、论文撰写；靳育静、魏玮负责数据整理；徐晓倩负责文献整理；李书、杨洪喜负责文章的可行性分析与修订；张卿负责文章的质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] GBD 2015 RISK FACTORS COLLABORATORS.Global， regional， and national comparative risk assessment of 79 behavioural， environmental and occupational， and metabolic risks or clusters of risks，1990-2015：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet，2016，388(10053)：1659-1724. DOI：10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

[2] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，et al.Global Cancer Statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[3] GBD 2019 RISK FACTORS COLLABORATORS. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories，1990-2019：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet，2020，396(10258)：1223-1249. DOI：10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

[4] TU H，WEN CP，TSAI SP，et al.Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers：prospective cohort study[J]. BMJ，2018，360：k134. DOI：10.1136/bmj.k134.

[5] SARFATI D，KOCZWARA B，JACKSON C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment[J]. CA Cancer J Clin，2016，66(4)：337-350. DOI：10.3322/caac.21342.

[6] GALLAGHER EJ，LEROITH D. Obesity and Diabetes：the increased risk of cancer and cancer-related mortality[J]. Physiol Rev，2015，95(3)：727-748. DOI：10.1152/physrev.00030.2014.

[7] SASAZUKI S，CHARVAT H，HARA A，et al.Diabetes mellitus and cancer risk：pooled analysis of eight cohort studies in Japan[J]. Cancer Sci，2013，104(11)：1499-1507. DOI：10.1111/cas.12241.

[8] JANSSEN J. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging，obesity，type 2 diabetes，cardiovascular disease and cancer[J]. Int J Mol Sci，2021，22(15)：7797. DOI：10.3390/ijms22157797.

[9] MA YC，ZUO L，CHEN JH，et al.Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol，2006，17(10)：2937-2944. DOI：10.1681/ASN.2006040368.

[10] 中华人民共和国卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防与控制指南[M].北京：人民卫生出版社，2003.

DEPARTMENT of DISEASE CONTROL，MINISTRY of HEALTH of the PEOPLE'S REPUBLIC of CHINA. Guidelines for adult overweight and obesity prevention and control in China [M]. Beijing：People's Medical Publishing House，2003.

[11] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）[J].中华心血管病杂志，2016，44(10):833-853. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.

JOINT COMMITTEE on the REVISON of GUIDELINES for PREVENTION and TREATMENT of ADULT DYSLIPIDEMIA in CHINA. Guidelines for prevention and treatment of adult dyslipidemia in China (2016 edition)[J]. Chin J Cardiol，2016，44(10)：833-853. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.

[12] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南（2018 年修订版）[J].中国心血管杂志，2019，24(1)：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

WRITING GROUP of 2018 CHINESE GUIDELINES for the MANAGEMENT of HYPERTENSION，CHINESE HYPERTENSION LEAGUE，CHINESE SOCIETY of CARDIOLOGY，et al.2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chin J Cardiovasc Med，2019，24(1)：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[13] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志，2021，13(4):315-409. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210221-0009.

CHINESE DIABETES SOCIETY. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mullitus in China (2020 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus，2021，13(4)：315-409. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210221-0009.

[14] INKER LA，ASTOR BC，FOX CH，et al.KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis，2014，63(5)：713-735. DOI：10.1053/j.ajkd.2014.01.416.

[15] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志，2017，37(1):28-34. DOI：10.19538/j.nk2017010108.

EXPERT GROUP on EARLY DETECTION，DIAGNOSIS and TREATMENT SYSTEM

CONSTRUCTION of CHRONIC KIDNEY DISEASE in SHANGHAI. Guideline for screening，diagnosis，prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine，2017，37(1)：28-34. DOI：10.19538/j.nk2017010108.

[16] SULLIVAN LM，MASSARO JM，D'AGOSTINO RB，et al.Presentation of multivariate data for clinical use：The Framingham Study risk score functions[J]. Stat Med，2004，23(10)：1631-1660. DOI：10.1002/sim.1742.

[17] STOCKS T，BJORGE T，ULMER H，et al.Metabolic risk score and cancer risk：pooled analysis of seven cohorts[J]. Int J Epidemiol，2015，44(4)：1353-1363. DOI：10.1093/ije/dyv001.

[18] YAN S，ZHANG P，XU W，et al.Serum uric acid increases risk of cancer incidence and mortality：a systematic review and Meta-analysis[J]. Mediators Inflamm，2015，2015：764250. DOI：10.1155/2015/764250.

[19] PLADEVALL M，SINGAL B，WILLIAMS LK，et al.A single factor underlies the metabolic syndrome：a confirmatory factor analysis[J]. Diabetes Care，2006，29(1)：113-122. DOI：10.2337/diacare.29.1.113.

[20] FINI MA，ELIAS A，JOHNSON RJ，et al.Contribution of uric acid to cancer risk，recurrence，and mortality[J]. Clin Transl Med，2012，1(1)：16. DOI：10.1186/2001-1326-1-16.

[21] Battelli MG，Bortolotti M，Polito L,et al.Metabolic syndrome and cancer risk：The role of xanthine oxidoreductase[J]. Redox Biol，2019，21：101070. DOI：10.1016/j.redox.2018.101070.

[22] LAUBY-SECRETAN B，SCOCCIANTI C，LOOMIS D，et al.Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group[J]. N Eng J Med，2016，375(8)：794-798. DOI：10.1056/NEJMsr1606602.

[23] ABHIJIT S，BHASKARAN R，VENKETESAN B，et al.Convergence of innate immunity and insulin resistance as evidence by increased nucleotide oligomerization domain (NOD) expression and signaling in monocytes from patients with type 2 diabetes[J]. Cytokine，2013，64(2)：564-570. DOI：10.1016/j.cyto.2013.08.003.

[24] STOCKS T，VAN HM，MANJER J，et al.Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project[J]. Hypertension，2012，59(4)：802-810. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.

[25] LIAO WC，TU YK，WU MS，et al.Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer：systematic review and dose-response meta-analysis[J]. BMJ，2015，350：g7371. DOI：10.1136/bmj.g7371.

[26] MURTOLA TJ，VIHERVUORI VJ，LAHTELA J，et al.Fasting blood glucose，glycaemic control and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer[J]. Br J Cancer，2018，118(9)：1248-1254. DOI：10.1038/s41416-018-0055-4.

[27] VITEK L. Role of bilirubin in the prevention of cardiovascular diseases and cancer[J]. CasLek Cesk，2016，155(2)：10-14.

[28] SONG Q，WANG B，WANG S，et al.Lower serum levels of bilirubin in the newly diagnosed lung cancer patients：A case-control study in China[J]. J Cancer Res Ther，2015，11 Suppl 2：C168-172. DOI：

10.4103/0973-1482.168179.

[29] POZUELO-CARRASCOSA DP，CAVERO-REDONDO I，LEE IM，et al.Resting Heart Rate as a Predictor of Cancer Mortality：A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med，2021，10(7)：1354. DOI：10.3390/jcm10071354.

[30] JENSEN MT，MAROTT JL，ALLIN KH，et al.Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers：the Copenhagen City Heart Study[J]. Eur J Prev Cardiol，2012，19(1)：102-108. DOI：10.1177/1741826710394274.

[31] COLE SW，SOOD AK. Molecular pathways：beta-adrenergic signaling in cancer[J]. Clin Cancer Res，2012，18(5)：1201-1206. DOI：10.1158/1078-0432.CCR-11-0641.

[32] XU H，MATSUSHITA K，SU G，et al.Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Cancer[J]. Clin J Am Nephrol，2019，14(4)：530-539. DOI：10.2215/CJN.10820918.

[33] HANS-JOACHIM A. 2019 Update in basic kidney research：microbiota in chronic kidney disease，controlling autoimmumity，kidney inflammation and modelling the glomerular filtration barrier[J]. Nephrol Dial Transplant，2020，35(1)：4-9. DOI：10.1093/ndt/gfz219.

[34] MIRICESCU D，BALAN DG，TULIN A，et al.Impact of adipose tissue in chronic kidney disease development (Review)[J]. Exp Ther Med，2021，21(5)：539. DOI：10.3892/etm.2021.9969.